

## 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

## 公知申請への該当性に係る報告書（案）

## ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

## 一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵、原因不明不妊、および  
男性不妊で人工授精を実施する場合

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	
	販売名：①注射用 HCG5,000 単位「F」、同 10,000 単位「F」 ②HCG モチダ筋注用 5 千単位、同 1 万単位 ③ゴナトロピン注用 5000 単位	
	会社名：①富士製薬工業株式会社 ②持田製薬株式会社 ③あすか製薬株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
要望内容	効能・効果	一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵、原因不明不妊、および男性不妊で人工授精を実施する場合
	用法・用量	通常、5,000～10,000 単位を単回皮下又は筋肉内投与する
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

## (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

不妊症は、生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間<sup>註1)</sup>、避妊することなく通常の性交を継続的に行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合であり<sup>1)</sup>、挙児を希望するにもかかわらず、妊娠成立や児の獲得に至らない状況は、日常生活に著しい影響を及ぼすことを踏まえ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾病は、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

注 1) 一定期間は 1 年というのが一般的であるが、妊娠のために医学的介入が必要な場合はその期間を問わないとされている。

(2) 医療上の有用性についての該当性

尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (u-hCG、以下、「本薬」) は、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州において、視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果で承認されている。また、原因不明不妊における子宮内への精子注入等の人工授精を実施する場合の本薬投与が米国ガイドラインで推奨されている<sup>2)</sup>。

産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020 CQ324 及び 327<sup>3)</sup> 並びに生殖医療の必修知識 2020<sup>4)</sup> の記載内容に加え、本薬は、本邦において排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果で承認されている遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモンであるコリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え) の承認申請時に提出された国内第Ⅲ相試験の対照薬とされていることから、本邦でも、一般不妊治療 (体内での受精を目的とした不妊治療) における排卵誘発及び黄体化を目的とした本薬の投与が一般的に行われているものと判断できる。

以上を踏まえ、検討会議は、要望内容は、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：①Novarel (Ferring Pharmaceuticals Inc.) <sup>5)</sup> 、②Pregnyl (Organon USA Inc.) <sup>6)</sup>	
効能・効果	(該当部分抜粋) 無排卵の原因が続発性卵巢機能不全であり、原発性によるものではなく、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (以下、「hMG」) で適切に前治療されている無排卵性の不妊女性における排卵誘発及び妊娠
用法・用量	(該当部分抜粋) 筋肉内使用のみ。特定の場合に採用される投与計画は、使用の適応症、患者の年齢と体重及び医師の選択により異なる。以下の投与計画は、さまざまな当局によって提唱されている。 hMG の最後の投与の 1 日後に 5000 から 10000 単位
承認年月 (または米国における開発の有無)	① 1974 年 1 月 ② 1976 年 10 月
備考	

2) 英国 : CHORAPUR 5000 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Ltd) <sup>7)</sup>	
効能・効果	(該当部分抜粋) 無排卵又は希発排卵の女性における卵胞刺激後の排卵と黄体形成の誘発
用法・用量	(該当部分抜粋) 卵胞発育の最適な刺激が達成されてから 24~48 時間後に、1 バイアル (5000 単位) 又は 2 バイアル (10000 単位) を投与する。患者は、注射当日及び翌日に性交することが推奨される。 投与方法 : 筋肉内投与
承認年月 (または英国における開発の有無)	2016 年 3 月
備考	
3) 独 国 : ① BREVACTID 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Ferring Arzneimittel) <sup>8)</sup> 、② Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (MSD) <sup>9)</sup>	
効能・効果	(該当部分抜粋) 無排卵又は希発排卵の女性における卵胞発育刺激後の排卵誘発
用法・用量	(該当部分抜粋) 5000 又は 10000 単位を筋肉内に単回投与する。卵胞発育の最適な刺激に到達してから 24~48 時間後に投与する。
承認年月 (または独 国における開発の有無)	① 2008 年 3 月 ② 2005 年 12 月
備考	
4) 仏 国 : GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable (ORGANON FRANCE) <sup>10)</sup>	
効能・効果	(該当部分抜粋) 卵胞刺激ホルモン (以下、「FSH」) 又は hMG との併用 : 無排卵又は排卵不全による不妊症の治療
用法・用量	(該当部分抜粋) hMG の最終投与から 24~48 時間後に、3000~10000 単位を筋肉内投与する。
承認年月 (または仏 国における開発の有無)	1997 年 11 月

備考	
5) 加国：①PREGNYL 10,000 units/vial (Merck Canada Inc.) <sup>11)</sup> 、②Chorionic Gonadotropin for Injection, USP 10 000 USP Units (Fresenius Kabi Canada Ltd.) <sup>12)</sup>	
効能・効果	(該当部分抜粋) 無排卵の原因が続発性卵巣機能不全であり、原発性によるものではなく、FSH 含有製剤で適切に前治療されている無排卵性の不妊女性における排卵誘発及び妊娠
用法・用量	(該当部分抜粋) FSH 含有製剤による治療の最終日の翌日に 5000～10000 単位を投与する。  投与方法：①筋肉内投与、②皮下又は筋肉内投与。
承認年月（または加国における開発の有無）	① 2010 年 10 月 ② 2020 年 4 月
備考	
6) 豪州：PREGNYL Powder for Injection (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited) <sup>13)</sup>	
効能・効果	(該当部分抜粋) 卵胞の成熟又は排卵がないことによる不妊症
用法・用量	(該当部分抜粋) 通常、FSH を含む製剤による治療を完了するには 5000～10000 単位を筋肉内投与する。
承認年月（または豪州における開発の有無）	1991 年 9 月
備考	

## (2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	① Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion. <sup>14)</sup> ② Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. <sup>2)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	子宮内人工授精（以下、「IUI」）前の排卵誘発

用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>① 本薬を 5000～10000 単位投与する。本薬投与 36～48 時間後に、排卵が起こることが予想されるため、性交又は IUI は排卵前にタイミングを合わせて実施する。</p> <p>② 原因不明不妊に対する卵胞刺激剤を併用した IUI において、本薬投与 0～36 時間後に単回 IUI を実施することが推奨されている。</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Drugs 2004; 64: 297-322.<sup>15)</sup></li> <li>・ Hum Reprod 2001; 16: 2525-32.<sup>16)</sup></li> </ul> <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170: 444-8.<sup>17)</sup></li> <li>・ Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 1023-7.<sup>18)</sup></li> <li>・ Fertil Steril 1999; 71: 1070-4.<sup>19)</sup></li> <li>・ Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 129: 155-61.<sup>20)</sup></li> <li>・ Fertil Steril 2010; 94: 2913-5.<sup>21)</sup></li> <li>・ J Assist Reprod Genet 2006; 23: 75-9.<sup>22)</sup></li> <li>・ Fertil Steril 1999; 72: 619-22.<sup>23)</sup></li> </ul>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Intrauterine insemination <sup>24)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	記載なし
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	公表文献の大部分では、精子注入は本薬投与の 32～36 時間後に実施されている。
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Fertil Steril 2004; 82: 25-26.<sup>25)</sup></li> <li>・ Cochrane Database Syst Rev 2003: CD003854<sup>26)</sup></li> </ul>
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国の欄に記載の欧州ガイドライン
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国の欄に記載の欧州ガイドライン
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (r-hCG) and urinary hCG. (Fertil Steril 2001; 75: 1111-8) <sup>27)</sup>

無排卵性不妊症 (WHO グループ II) で 20 歳以上 38 歳以下の患者を対象に、遺伝子組換え hCG (以下、「r-hCG」) の排卵誘発における有効性及び安全性を本薬と比較する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (本薬群 99 例、r-hCG 群 99 例)。

治験実施計画書からの重大な逸脱例を除いた 177 例 (r-hCG 群 85 例及び本薬群 92 例) が評価可能集団とされ、治験薬が投与された 198 例が安全性評価集団とされた。

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (以下、「r-hFSH」) による卵胞刺激は、卵胞発育基準 (主席卵胞の平均径が 18 mm 以上、平均径 16 mm 以上の卵胞が 3 個以下、平均径 11～15 mm の卵胞が 4 個以下で、血清エストラジオール値が 1500 pg/mL 以下であること) を満たすまで行い、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に本薬 5000 単位又は r-hCG 250 µg を単回皮下投与することとされた。

有効性について、排卵 (黄体期中期の血清プロゲステロン値が 9.4 ng/mL 以上、又は黄体期中期の血清プロゲステロン値が 9.4 ng/mL 未満でも臨床的妊娠が確認された場合) が認められた割合は、r-hCG 群及び本薬群でそれぞれ 95.3% 及び 88.0% であった。排卵率の群間差の片側 95% 信頼区間 (以下、「CI」) の下限 (-1.9%) は、事前に規定された非劣性マージン (-20%) を上回っており、r-hCG の本薬に対する非劣性が示された。

安全性について、r-hCG 群では 26 例 34 件、本薬群では 39 例 66 件の有害事象が報告された。最も一般的な有害事象 (68%) は注射部位反応で、本薬群で 34 例 (50 件)、r-hCG 群で 16 例 (18 件) が報告された。また、r-hCG 投与群に 3 例で卵巣過剰刺激症候群 (以下、「OHSS」) が報告され、重症度はいずれも中等度であった。

- 2) Effectiveness of spontaneous ovulation as monitored by urinary luteinizing hormone versus induced ovulation by administration of human chorionic gonadotrophin in couples undergoing gonadotrophin-stimulated intrauterine insemination: a randomised controlled trial. (BJOG

2019; 126: 58-65) <sup>28)</sup>

IUI を実施予定の 36 歳未満の患者（原因不明不妊、軽度の子宮内膜症、軽度の男性不妊、多嚢胞性卵巣症候群（以下、「PCOS」））を対象に、本薬の有効性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬群 196 例、自発黄体化ホルモン（以下、「LH」）サーージ検出群 196 例）。

hMG による卵巣刺激は、卵胞径が 17 mm 以上に達するまで行うこととされた。自発 LH サーージ検出群では、主席卵胞が 14～15 mm に達した時点から毎日尿中 LH 濃度を測定し、LH サーージを確認後 24 時間以内に IUI を実施することとされた。本薬群では、hMG 投与終了後、血清 LH 値が 15 単位/L 以下であった場合に本薬 5000 単位（投与経路は記載なし）を投与し、36～38 時間後に IUI を実施することとされた。なお、本薬群で血清 LH 値が 15 単位/L を超える場合には本薬による排卵誘発は行わず、24 時間後に IUI を実施することとされた。

有効性について、臨床妊娠率は、本薬群及び自発 LH サーージ検出群（以下、同順）でそれぞれ 7.6%（15/196 例）及び 7.1%（14/196 例）、継続妊娠率は 7.1%（14/196 例）及び 6.6%（13/196 例）、生産率は 7.1%（14/196 例）及び 6.6%（13/196 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

3) Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. (Reprod Biomed Online 2012; 25: 278-83) <sup>29)</sup>

IUI を実施予定の 36 歳以下の患者を対象に、本薬の有効性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬群 150 例、自発 LH サーージ検出群 150 例）。

自発 LH サーージ検出群では、月経周期 6 日目から毎日血清中 LH 濃度を測定し、LH サーージを確認した 24 時間後に IUI を実施することとされた。本薬群では、卵胞径が 17 mm 以上に達した時点で本薬 5000 単位（投与経路は記載なし）を投与し、36 時間後に IUI を実施することとされた。

有効性について、継続妊娠率は、本薬群及び自発 LH サーージ検出群でそれぞれ 10.7%（16/150 例）及び 22.7%（34/150 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

4) Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. (Fertil Steril 1999; 71: 1070-4) <sup>19)</sup> (米国ガイドライン②の根拠文献 79)

IUI を実施予定の患者（原因不明不妊、無排卵症、及び男性不妊）54 例を対象に、本薬の有効性を検討する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。本薬群と自発 LH サーージ検出群は交互に最大 4 周期まで実施された。

月経周期 3 日目から 5 日間クロミフェンクエン酸塩（以下、「CC」）を投与することとさ



れた。本薬投与時は、経膈超音波で 18 mm 以上の主席卵胞が確認された時点で本薬 10000 単位を筋肉内投与することとされた。自発 LH サージ検出時は、月経周期 10 日目から毎日尿中 LH 濃度を測定することとされた。また、本薬投与又は LH サージを確認した翌日から 2 日間 IUI を実施することとされた。

有効性について、妊娠率は、本薬投与時（70 周期）及び自発 LH サージ検出時（71 周期）（以下、同順）でそれぞれ、原因不明不妊又は軽度の子宮内膜症の患者集団では 4.8%（2/42 周期）及び 7.3%<sup>注2)</sup>（3/44 周期）、無排卵症の患者集団では 0%（0/19 周期）及び 0%（0/18 周期）、軽度の男性不妊症の患者集団では（12.5%<sup>注3)</sup>（1/9 周期）及び 0%（0/9 周期）であった。

安全性に係る記載はなし。

注 2) 文献中の記載は 7.3% であるが、計算上は 6.8%

注 3) 文献中の記載は 12.5% であるが、計算上は 11.1%

5) Periovulatory serum human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations following subcutaneous and intramuscular nonrecombinant hCG use during ovulation induction: a prospective, randomized trial. (Fertil Steril. 2001; 76: 397-9)<sup>30)</sup>

不妊患者を対象に、IUI 時の排卵誘発における本薬の皮下又は筋肉内投与時の本薬の血清中濃度を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された（皮下投与群 13 例及び筋肉内投与群 15 例）。

卵胞刺激として、CC、r-hFSH、hMG、r-hFSH+hMG、CC+hMG のいずれかが用いられ、本薬 5000 単位を皮下投与又は筋肉内投与し、24 時間後に IUI が実施された。

hCG の血清中濃度（平均値）は、皮下投与群及び筋肉内投与群（以下、同順）でそれぞれ、171.7 ミリ単位/mL 及び 142.2 ミリ単位/mL、LH の血清中濃度（平均値）は 4.75 ミリ単位/mL 及び 4.76 ミリ単位/mL であった。また、いずれの群でも 2 例ずつ妊娠が認められた。

安全性について、いずれの群でも有害事象はみられなかった。

6) A randomized three-way cross-over study in healthy pituitary-suppressed women to compare the bioavailability of human chorionic gonadotrophin (Pregnyl) after intramuscular and subcutaneous administration. (Hum Reprod 1998; 13: 1461-4)<sup>31)</sup>

18 歳以上 35 歳以下の健康女性 18 例を対象に、本薬 10000 単位を単回皮下投与、並びに本薬 5000 及び 10000 単位を単回筋肉内投与したときの薬物動態を比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。

本薬 10000 単位筋肉内投与時に対する本薬 10000 単位皮下投与時の、本薬の投与量で補正した最高血清中濃度（以下、「nC<sub>max</sub>」）及び投与 0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（以下、「nAUC<sub>0-∞</sub>」）の幾何平均比 [90%CI] はそれぞれ 1.123 [0.972, 1.297]

及び 1.092 [0.999, 1.193] であった。また、本薬 10000 単位筋肉内投与時に対する本薬 5000 単位筋肉内投与時の、hCG の  $nC_{max}$  及び  $nAUC_{0-\infty}$  の幾何平均の比 [90%CI] はそれぞれ 1.022 [0.885, 1.180] 及び 0.977 [0.894, 1.067] であった。いずれの用法・用量で本薬を投与した場合においても、hCG の最高血清中濃度到達時間は約 20～21 時間、消失半減期は約 32～33 時間であった。

安全性について、注射部位疼痛の発現割合は 31.5% (17/54 回、9/18 例) であり、重篤な有害事象は認められなかった。

その他、一般不妊治療における、本薬の排卵誘発及び黄体化の有効性の検討を目的とした臨床試験ではないが、CC やゴナドトロピンによる卵胞発育の有効性や IUI の方法（施行タイミングや施行回数等）を検討した海外臨床試験において、表 1 のとおり、本薬の使用が確認されている。

表 1 本薬が排卵誘発の目的で使用されていた海外文献

文献番号	対象	症例数	本薬の用法・用量
16) (米国ガイドライン① 引用文献 7)	WHO グループ I の不妊の女性	38 例	10000 単位、皮下投与
18)	軽度の男性要因不妊の女性	204 例(461 周期)	5000 単位、投与経路の記載なし
20)	軽度の男性要因不妊、片側卵管因子不妊 PCOS、子宮内膜症、原因不明不妊の女性	94 例 (138 周期)	5000 単位、筋肉内投与
21)	原因不明不妊の女性	160 例(399 周期)	5000 単位、筋肉内投与
22) (米国ガイドライン② 引用文献 75)	男性要因不妊又は特発性不妊の女性	1257 例	10000 単位、投与経路の記載なし
23)	男性要因不妊、原因不明不妊の女性	273 例	5000 単位、投与経路の記載なし
32)	希発月経、無月経不妊の女性	37 例	10000 単位、筋肉内投与
33)	WHO グループ I の不妊の女性	35 例	10000 単位、投与経路の記載なし
34)	PCOS の女性	106 例	10000 単位、皮下投与
35)	原因不明不妊の女性	150 例	10000 単位、投与経路の記載なし
36)	男性要因不妊、無排卵、子宮内膜症、原因不明不妊の女性	1146 周期	10000 単位、投与経路の記載なし

< 国内における臨床試験等 >

- 1) Phase III trial comparing the efficacy and safety of recombinant- or urine-derived human chorionic gonadotropin for ovulation triggering in Japanese women diagnosed with anovulation or oligo-ovulation and undergoing ovulation induction with follitropin-alfa. (Reprod Med Biol. 2016; 16: 45-51) <sup>37)</sup>

20 歳以上 39 歳以下の視床下部一下垂体機能障害又は PCOS に伴う無排卵又は希発排卵を有する女性を対象に、排卵誘発における r-hCG 250  $\mu$ g 皮下投与の有効性及び安全性を本薬 5000 単位筋肉内投与と比較する目的で、無作為化並行群間比較試験が実施された。(本薬群

27 例及び r-hCG 群 54 例)

r-hFSH による卵胞刺激を行い、主席卵胞の平均径が 18 mm 以上、かつ平均径が 16 mm 以上の卵胞が 3 個以下であり、血清エストラジオール値が存在する卵胞数からみて許容範囲内で 2000 pg/mL 以下であることを確認した後、r-hCG 250 µg 皮下投与又は本薬 5000 単位を単回筋肉内投与することとされた。

有効性について、r-hCG 群及び本薬群の排卵率（黄体期中期の血清プロゲステロン値が 5 ng/mL 以上、又は 5 ng/mL 未満でも臨床的妊娠が確認された割合）はいずれも 100% であり、排卵率の差の両側 95%CI の下限は -7.8% と、事前に規定された非劣性マージン（-20%）を上回り、r-hCG の本薬に対する非劣性が示された。

安全性について、有害事象として最も多く認められた OHSS の発現割合は r-hCG 群及び本薬群（以下、同順）で、14.8% 及び 14.8% であった。

OHSS の重症度別発現割合は、軽度が 7.4% 及び 7.4%、中等度が 3.7% 及び 7.4%、重度が 3.7% 及び 0.0% であった。また、卵巣嚢胞が 11.1% 及び 11.1%、注射部位の紅斑が 9.3% 及び 7.4%、注射部位疼痛が 3.7% 及び 11.1% に認められた。

2) SJ-hCG 皮下投与法による不妊症排卵誘発治療成績の検討—筋肉内投与法との比較（産科と婦人科 1992; 59: 1274-7）<sup>38)</sup>

25 歳以上 40 歳以下の排卵誘発の必要な不妊症の女性 22 例を対象に、排卵誘発における本薬の皮下投与の有効性及び安全性を筋肉内投与と比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。

消退出血又は月経 3～5 日目から FSH を連日投与し、経膈超音波検査で 19 mm 以上の卵胞径が得られた時点で本薬 5000 又は 10000 単位を皮下又は筋肉内投与することとされた。

有効性について、本薬皮下投与時（21 例<sup>注4)</sup>）及び筋肉内投与時（21 例<sup>注4)</sup>）のいずれの投与経路においても全ての症例で排卵が認められた。また、妊娠は各投与経路で 2 例ずつ認められ、皮下投与時の 1 例は多胎であった。流産は各投与経路で 1 例ずつ認められた。

安全性について、注射部位の有害事象の発現割合は、本薬皮下投与時及び筋肉内投与時（以下、同順）にそれぞれ、硬結 19.0%（4/21 周期）及び 28.6%（6/21 周期）、圧痛 23.8%（5/21 周期）及び 28.6%（6/21 周期）、搔痒 4.8%（1/21 周期）及び 4.8%（1/21 周期）、発赤 4.8%（1/21 周期）及び 4.8%（1/21 周期）であった。また、注射部位以外の有害事象の発現割合は、OHSS 28.6%（6/21 周期）及び 23.8%（5/21 周期）、悪心・嘔吐 19.0%（4/21 周期）及び 0%（0/21 周期）、腹痛 19.0%（4/21 周期）及び 23.8%（5/21 周期）、腹部膨満感 28.6%（6/21 周期）及び 23.8%（5/21 周期）であった。

注 4) 被験者は皮下投与先行群と筋肉内投与先行群の 2 群に割り付けられ、各群で 1 例ずつ先行する投与周期で妊娠となった。

3) 各種排卵障害患者に対する SJ-hCG 皮下投与法の検討（薬理と治療 1992; 20: 419-24)

24歳以上38歳以下のPCOS、無月経、無排卵等による不妊症の女性32例を対象に、本薬の皮下投与の有効性及び安全性を筋肉内投与と比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。除外・脱落基準（妊娠含む）のため、解析対象集団は本薬皮下投与時が27例、筋肉内投与時が26例とされ、安全性の評価集団は皮下投与時が27例、筋肉内投与時が27例とされた。

FSHによる卵巣刺激を行い、経膈超音波検査で19mm以上の卵胞径が得られた時点で本薬5000又は10000単位を皮下又は筋肉内を投与することとされた。

有効性について、排卵率は、本薬皮下投与時及び筋肉内投与後時（以下、同順）でそれぞれ、100%（27/27例）及び96%（25/26例）であり、妊娠は11.1%（3/27例）及び7.7%（2/26例）であった。

安全性について、注射部位の有害事象の発現割合は、硬結14.8%（4/27例）及び11.1%（3/27例）、圧痛29.6%（8/27例）及び22.2%（6/27例）であった。また、注射部位以外の有害事象の発現割合は、OHSS18.5%（5/27例）及び11.1%（3/27例）、悪心・嘔吐14.8%（4/27例）及び11.1%（3/27例）、腹痛25.9%（7/27例）及び37.0%（10/27例）、腹部膨満感37.0%（10/27例）及び37.0%（10/27例）であった。

## （2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

### 1) Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. (Cochrane Database Syst Rev 2014: CD006900) <sup>40)</sup>

CC投与後の本薬投与の有効性を検討した2試験（1試験：本薬5000単位筋肉内投与、1試験：本薬10000単位筋肉内投与）についてメタ・アナリシスした結果、本薬群の自発LHサーージ検出群に対する生産率、排卵率及び臨床的妊娠率のオッズ比（以下、「OR」）[95%CI]は、それぞれ0.97 [0.52, 1.83]、0.99 [0.36, 2.77] 及び1.02 [0.56, 1.89] であった。

安全性について、2試験では有害事象は報告されていなかった。

### 2) Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. (Cochrane Database Syst Rev 2014: CD006942) <sup>41)</sup>

IUIのタイミングを比較検討した無作為化試験18試験についてメタ・アナリシスした結果、本薬群（10000単位：4件）の自発LHサーージ検出群に対する生産率及び妊娠率のOR [95%CI] は1.0 [0.06, 18] 及び1.33 [0.72, 2.45] であった。また、本薬群（5000単位：1件、10000単位：1件）のr-hCG群に対する生産率及び妊娠率のOR [95%CI] は1.17 [0.68, 2.03] 及び1.02 [0.65, 1.57] であった。

本薬投与（5000単位：1件、10000単位：1件）からIUIまでのタイミングについて、24時間後は34～36時間後と比較して妊娠率が有意に低かった（OR[95%CI]:0.55[0.31, 0.98]）。

また、1 試験で本薬（5000 単位）の早期投与（主席卵胞：16.0～16.9 mm）と遅延投与（主席卵胞：18.0～18.9 mm）が比較されたが、妊娠率に差はなかった（OR [95%CI] : 1.32 [0.77, 2.25]）。

安全性について、本薬群の自発 LH サージ検出群に対する多胎妊娠の OR [95%CI] は 1.12 [0.17, 7.6] であった。また、本薬群の r-hCG 群に対する多胎妊娠の OR [95%CI] は 0.99 [0.4, 2.47]、流産の OR [95%CI] は 0.57 [0.13, 2.47]、であり、重篤な OHSS の発現は認めなかった。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

#### 1) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility seventh edition<sup>42)</sup>

古くから hCG が外因性ゴナドトロピン刺激周期で排卵を誘発するために使用されており、r-hCG が承認されている現在でも本薬も広く使用されていること、これまでの研究から本薬 5000～10000 単位で r-hCG 250 µg と同程度の有効性が得られることが示されている旨記載されている。

<国内における教科書等>

#### 1) 生殖医療の必修知識 2020<sup>4)</sup>

以下の記載がなされている。

- ・ PCOS に対するゴナドトロピン療法では、主席卵胞が 18 mm 以上になった場合に本薬投与が行われ、径 16 mm 以上の卵胞が 4 個以上みられる場合には本薬投与を中止する。
- ・ 原因不明の不妊症に対する治療において、排卵誘発を併用した IUI が有効な治療法であるが、留意点として 3 個以上の主席卵胞が認められる場合には本薬投与や IUI のキャンセルを考慮する。
- ・ IUI 時には本薬投与後 36～40 時間後に排卵が起こり、尿中 LH サージ陽性の翌日に hCG 投与した場合には 36 時間後に IUI を実施する。また、本薬投与時の主席卵胞のサイズは 18～22 mm が適当であり、少なくとも卵胞径は 16 mm 以上がよい。

#### 2) 図説よくわかる臨床不妊症学 一般不妊治療編 第 2 版<sup>43)</sup>

排卵障害における排卵誘発法のうち、CC 療法及びゴナドトロピン療法において、本薬（5000～10000 単位）で排卵誘発を行うことができると記載されている。

### （4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

#### 1) Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion (Fertil Steril 2020; 113: 66–70)<sup>14)</sup>

排卵誘発における本薬の投与に関して、以下の記載がされている。

- ・ 卵母細胞の成熟と排卵の最終段階は、本薬の注射によって誘発することができる。
- ・ 排卵は本薬 5000～10000 単位又は r-hCG 250 µg（本薬約 6000～7000 単位に相当）で誘発することができる。
- ・ 排卵誘発の 36～48 時間後に排卵が期待されるので、性交又は IUI は排卵前にタイミングを合わせて実施すべきである。

2) Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline (Fertil Steril 2020; 113: 305-22) <sup>2)</sup>

原因不明不妊に対する卵胞刺激剤を併用した IUI において、本薬投与後 0～36 時間後に単回 IUI を実施することが推奨されている。

<国内におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020<sup>3)</sup>

以下の記載がなされている。

- ・ 排卵障害を有する不妊症に対する排卵誘発法の注意点（生殖補助医療（以下、「ART」）を除く）として、17 mm 以上の卵胞が得られた時点で通常本薬 5000 単位または r-hCG 製剤 250～500 µg を投与し、排卵を誘発する。本薬にて排卵を誘発した場合の卵胞破裂は本薬投与後 36 時間以降とされることから、配偶者間人工授精（以下、「AIH」）を行うタイミングは排卵少し前から排卵直後までが最良と判断される。
- ・ 多胎妊娠と OHSS の防止のために、ゴナドトロピン製剤使用周期では 16 mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合には原則として本薬は投与せず、治療をキャンセルする。クロミフェン治療の場合も 16 mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合には治療をキャンセルすることが勧められる。排卵後の本薬追加投与は OHSS のリスクのみを増大させ、妊娠率を向上させない。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

本邦での臨床試験成績の報告はないが、要望内容に係る本薬の使用実態として、以下の内容が報告されている。

要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する文献報告のうち、一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化に用いた本薬の用法・用量に関する情報が記載された文献報告は表 2 のとおりであった。本薬の投与による有害事象の発現に関する記載はなかった。

表2 一般不妊治療における本邦での本薬の使用実態

文献番号	対象	症例数	本薬の用法・用量
44)	無月経及び無排卵周期症の不妊の女性	261 例	5000 単位、筋肉内投与
45)	AIH 施行症例	95 例	10000 単位、筋肉内投与
46)	機能性不妊の女性 ※クロスオーバー試験	65 例	5000～10000 単位、筋肉内投与
47)	明らかな男性不妊、卵管閉塞及び子宮器系等の器質的疾患を除く不妊の女性	26 例 (34 周期)	5000 単位、筋肉内投与
48)	AIH 施行症例	233 例	5000 単位、筋肉内投与

また、本薬投与後の手技が一般不妊治療ではなく ART であった報告ではあるが、本薬の皮下投与の実態として、以下の報告があった。

表3 ART における本邦での本薬皮下投与の実態

文献番号	症例数・周期数	用法・用量
49)	84 例 (87 周期)	5000 単位、皮下投与

企業が収集した国内副作用報告のうち、一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的として本薬を使用した際の用量の情報があった報告での用量はそれぞれ以下のとおりであった。

- ・ 注射用 HCG 「F」：4 例全例で 5000 単位が投与されていた (2021 年 8 月 31 日時点)。
- ・ HCG モチダ筋注用：35 例のうち、29 例で 5000～10000 単位 (1 例は皮下投与) が投与されていた (2021 年 8 月 31 日時点)。

その他、以下のような報告がある。

1) 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会 (日本産科婦人科学会雑誌. 2011; 63: 1294-301) <sup>50)</sup>

日本産科婦人科学会の ART の実施登録施設 600 施設に対してアンケート調査を実施した結果、372 施設から回答が得られ、2009 年～2010 年の期間において 77 施設で一般不妊治療又は ART に本薬の自己注射<sup>注5)</sup>を導入していた。

注 5) 投与経路は明記されていないものの、要望学会は、皮下投与が一定数含まれると説明している。

## 7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

通常、月経周期においては、卵胞期後期の血中エストロゲン濃度上昇に続いて起こる LH サージにより卵胞成熟、排卵、黄体化が誘発される。hCG は LH 受容体を介した LH 様作用を示すことから、体内での受精を目的とした一般不妊治療において本薬を投与することで、卵胞成熟後、排卵及び黄体化が可能と考えられている。

本薬は、欧米等 6 カ国において排卵障害患者における一般不妊治療での排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果で承認されており (3. (1) 参照)、国内外の教科書やガイドラインの記載内容及び国内の使用実態からも、排卵障害患者に対する一般不妊治療において本薬の投与による排卵誘発が標準的に行われていると判断できる (5. (3)、(4) 及び 6. (2) 参照)。実際に、排卵障害患者を対象として、本邦で排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果で承認された r-hCG の有効性及び安全性を評価した国内外の臨床試験において、対照薬として本薬が設定され、これらの試験結果からも、本薬が一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化についての有効性を有することが確認できる (5. (1) 参照)。

原因不明不妊や男性不妊のカップルについては、海外臨床試験において、本薬投与後の IUI の実施は、連日の尿検査等により自発的な LH サージを検出して IUI を実施する方法と同程度の妊娠率が得られることが確認された報告があることに加え、人工授精の方法 (タイミングや回数等) を検討した海外臨床試験で本薬が用いられていることが確認できる (5. (1) 参照)。

また、国内外のガイドラインや教科書の記載内容及び国内の使用実態からも、本薬は、排卵障害患者のみならず、原因不明不妊や男性不妊のカップルの一般不妊治療において排卵誘発を行う際に標準的に用いられていると判断できる (5. (3)、(4) 及び 6. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、国内外の臨床試験成績、国内外のガイドライン及び教科書の記載状況、並びに本邦の使用実態を踏まえ、体内での受精を目的とした一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化に関する本薬の日本人患者における有効性は医学薬学上公知であると判断する。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

### 1) 国内外の臨床試験で認められた有害事象の発現状況 (5. (1) 参照)

海外で実施された無排卵性不妊症 (WHO グループ II) 患者を対象とした無作為化並行群間比較試験、及び国内で実施された視床下部一下垂体機能障害、PCOS に伴う無排卵又は希発排卵の患者を対象とした無作為化並行群間比較試験においては、本薬群と r-hCG 群に認められた有害事象の種類及び発現割合に大きな差異は認めなかった。また、国内外の臨床試験において、本薬の皮下投与と筋肉内投与で発現する有害事象の種類及び発現割合は同様であった。

### 2) 企業が収集した国内副作用報告の状況

開発要請を受けた各企業が収集した国内副作用報告は以下のとおりであった。OHSS の



報告件数が最も多く、血栓症関連事象、子宮付属器捻転が複数件報告されているが、これらの副作用は既承認の効能・効果での使用に際しても発現が確認されており、添付文書で既に注意喚起されている。また、添付文書で注意喚起されていない事象については件数が少なく、連続的に発生している状況ではないことや症例の詳細が不明であることから、現時点で、追加の注意喚起は不要と開発要請を受けた企業は判断している。

注射用 HCG「F」を一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 27 例 37 件であり、(2021 年 8 月 31 日時点)、その内訳は表 4 のとおりであった。転帰について、未回復 2 件 (OHSS、塞栓性脳梗塞各 1 件)、後遺症 3 件 (網膜動脈血栓症、脳梗塞、OHSS 各 1 件)、不明 2 件 (OHSS 2 件) であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

表 4 注射用 HCG「F」の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	22
卵巣捻転	3
脳梗塞	2
網膜動脈血栓症、塞栓性脳梗塞、脳底動脈閉塞、腹水、胸水、呼吸困難、心嚢液貯留、心タンポナーデ、異所性妊娠、子宮付属器捻転	各 1

HCG モチダ筋注用を一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 53 例 77 件であり (2021 年 8 月 31 日時点)、その内訳は表 5 のとおりであった。転帰について、死亡 2 件 (脳梗塞、OHSS 各 1 件)、未回復 2 件 (失語症、半盲各 1 件)、後遺症 7 件 (脳梗塞 4 件、OHSS 2 件、メイグス症候群 1 件)、不明は 4 件 (OHSS 2 件、異所性妊娠、子宮内外同時妊娠、卵管破裂各 1 件)、未記載 1 件 (OHSS) であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

表 5 HCG モチダ筋注用の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	42
脳梗塞	5
子宮付属器捻転	4
異所性妊娠	3
多胎妊娠、卵巣破裂	各 2
腸間膜血栓症、腹腔内出血、血液濃縮、血液量減少性ショック、血栓症、動脈血栓症、失語症、半盲、卵巣壊死、卵巣腫大、卵巣障害、出血性卵巣嚢胞、卵巣癌、自殺企図、子宮内外同時妊娠、卵管破裂、蕁麻疹、アナフィラキシー様反応、メイグス症候群	各 1

ゴナトロピン注用を一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 7 例 9 件であり、(2021 年 10 月 31 日時点)、その内訳は表 4 のとおりであった。転帰について、未回復 2 件 (脳梗塞 1 件、異所性妊娠 1 件)、不明 3 件 (OHSS 2 件、子宮付属器捻転 1 件) であったが、それ以外は回復又は軽快であった。

表 6 ギナトロピン注用の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	6
異所性妊娠、子宮付属器捻転、脳梗塞	各 1

### 3) 国内ガイドラインの記載 (5. (4) 参照)

産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020 (公益社団法人日本産科婦人科学会／公益社団法人日本産婦人科医会編)<sup>3)</sup>において、排卵障害を有する不妊症に対する排卵誘発法の注意点 (ART を除く) として、多胎妊娠と OHSS の防止のために、排卵障害を有する不妊症に対し本薬による排卵誘発を行うにあたっては、単一排卵を目標とすること、卵胞発育をモニタリングすること、16 mm 以上の卵胞が 4 個以上存在した場合、その治療周期をキャンセルすること等が注意点として挙げられている。

以上より、検討会議は以下のように考える。

国内外の臨床試験及び国内で報告された副作用のうち、比較的報告件数が多い OHSS は、卵巣茎捻転や血栓症を伴うこともあり、一般不妊治療における排卵誘発において発現に注意すべき有害事象であることが本邦の医療現場で広く知られている。また、国内外の臨床試験等で一定程度認められた多胎妊娠についても、一般不妊治療において、本薬投与前に行う CC やギナトロピン等による卵胞発育が過剰となった場合に発現する可能性があり、本薬投与を含む一般不妊治療では注意を要する事象であることが広く知られている。そのため、本邦の医療現場では、OHSS 及び多胎妊娠の発現を可能な限り避けるため、本薬投与前に、血清エストロジオール濃度や超音波検査等の必要な検査を行い、本薬投与の可否を慎重に判断する等のリスク管理の方策が定着している<sup>3) 4) 5)</sup>。その他の副作用は、多くが既承認の効能・効果で既に注意喚起がなされている事象であり、既承認の効能・効果での使用時と同様の管理がなされるのであれば、大きな臨床的問題はないと考える。また、注意喚起されていない事象について、企業の見解を踏まえると、現時点で追加の注意喚起を必要としないことは妥当と判断できる。したがって、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用し、上記の副作用が適切に管理されるのであれば、本薬を一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的として日本人患者に投与した際の安全性に大きな臨床的問題はないと判断する。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は欧米等 6 カ国において、排卵障害患者における一般不妊治療での排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果で承認されており、国内外の教科書やガイドラインの記載内容からも、排卵障害患者に対する一般不妊治療において、本薬の投与による排卵誘発が標準的に行われていると判断できる。実際に、r-hCG の有効性及び安全性を評価した国内外の臨床試験では対照薬として本薬が設定され、これらの試験結果からも本薬が一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化に関する有効性を有することが確認できる (5. (1) 参照)。原因不

明不妊や男性不妊のカップルについては、本薬投与後の IUI の実施が、連日の尿検査等による自発的な LH サージ検出後の IUI の実施と同程度の妊娠率が得られることが確認された海外臨床試験成績や人工授精の方法（タイミングや回数等）の検討を行った海外臨床試験において本薬が使用されている実態が確認でき、国内外のガイドラインや教科書の記載内容からも、本薬は、排卵障害患者のみならず、原因不明不妊や男性不妊のカップルの一般不妊治療において排卵誘発を行う際に標準的に用いられていると判断できる（5.（3）及び（4）参照）。加えて、公表文献等から、本邦の医療現場において、本薬は不妊の原因によらず、一般不妊治療において排卵誘発が行われる際に使用されている実態が確認できる（6.（2）参照）。

安全性について、本薬の投与時には、主として、OHSS の発現及び多胎妊娠に注意を要するが、いずれの事象も既承認の適応での使用において既に注意喚起がなされていることに加え、国内ガイドライン等においてリスクの回避方法等が記載されており、これらの事象の管理方法について本邦の医療現場で広く知られていることを踏まえると、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用されるのであれば、これらの事象は臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と考える（7.（2）参照）。

以上より、検討会議は、一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化に使用した際の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### （1）効能・効果について

効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、以下のようにすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【効能・効果】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

一般不妊治療（体内での受精を目的とした不妊治療）における排卵誘発及び黄体化

#### 【効能又は効果に関連する注意】

本薬の投与にあたっては、患者及びパートナーの検査を十分に行い、本薬投与の適否を判断すること。特に、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。

#### 【設定の妥当性について】

本薬は欧米等6カ国において排卵障害患者における一般不妊治療での排卵誘発及び黄体化に係る効能・効果での承認があること、国内外の臨床試験成績、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容、本邦での医療実態等を踏まえて、不妊の原因によらず、体内での受精を目的とした不妊治療において、排卵誘発及び黄体化に対する本薬投与の有効性

は医学薬学上公知であると考えことから（7.（3）参照）、上述の効能・効果を設定することが妥当と判断する。

なお、本薬投与を含む不妊治療の対象となる患者を適切に選択するため、効能又は効果に関連する注意にて上述のような注意喚起することが適切と判断する。

## （2）用法・用量について

用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のようにすることが妥当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

### 【用法・用量】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、5000 単位を単回筋肉内注射又は皮下注射するが、患者の状態に応じて、投与量を 10000 単位とすることができる。

### 【用法・用量に関連する注意】

- 血清エストロジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認した上で投与する。
- 患者の状態等から、OHSS の発現リスクが低く、5000 単位では十分な効果が得られないと判断される場合にのみ、10000 単位の投与を考慮すること。

### 【設定の妥当性について】

#### 1) 投与量について

本薬は仏国では 3000～10000 単位の用量で承認されているが、米国、英国、独国、加国及び豪州では 5000～10000 単位の用量で承認されている。排卵障害患者を対象とした国内外の臨床試験、並びに原因不明不妊又は男性不妊カップルも含む不妊症患者を対象とした海外臨床試験では、本薬 5000 単位又は 10000 単位が投与され、有用性が示されている。また、国内外のガイドラインや教科書では本薬の投与量として 5000～10000 単位が記載されており（5.（3）参照）、本邦の医療現場でも、一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的に本薬 5000 又は 10000 単位で使用されている実態があることが確認できる（6.（2）参照）。一方で、本薬 5000 単位と比較して 10000 単位では、統計学的な有意差はないものの OHSS の発現割合が高い結果を示した臨床試験の報告<sup>52)</sup>があることも考慮すると、通常用量は 5000 単位とし、患者の状態に応じて、10000 単位の投与を可能とすることが妥当と判断する。

また、10000 単位は、患者の状態や本薬投与前の卵巢刺激方法等から、OHSS の発現リスクが低く、5000 単位では十分な効果が認められないと判断される場合にのみ投与を考慮することを注意喚起する必要があると考える。

#### 2) 投与経路について

本薬は、米国、英国、独国、仏国、豪州では、筋肉内投与のみが承認されているが、加国では筋肉内投与に加え、皮下投与も承認されている。海外臨床試験において、本薬を筋肉内投与したときと比べ皮下投与したときの  $nC_{max}$  はわずかに高いものの、 $nAUC_{0-\infty}$  は同等であることが示されており、国内外の臨床試験において、排卵誘発及び黄体化を目的として本薬は皮下投与又は筋肉内投与され、いずれの投与経路でも有用性が確認されている (5.

(1) 参照)。国内の使用実態に関する公表文献においては、一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的とした本薬の投与は筋肉内投与の報告のみが確認されたが、ART では本薬は皮下投与されている報告もある (6. (2) 参照)。なお、本邦の既承認効能・効果の投与経路は、筋肉内投与又は皮下投与のいずれかで承認されており、投与経路に起因した安全性上の大きな問題は生じていない。

以上の状況を踏まえると、本薬の投与経路は皮下投与及び筋肉内投与とすることが妥当と判断する。

1) 及び 2) から、上述の用法・用量を設定とすることが妥当と判断する。

なお、国内外の臨床試験では、超音波検査所見やエストラジオール濃度に基づき卵胞の発育状況を確認した上で、本薬が投与されていたことから、用法・用量に関連する注意において、上述のような注意喚起をすることが適切と判断する。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

7. (2) に検討のとおり、本薬の投与時に発現する可能性のある OHSS 及び多胎妊娠について、発現を可能な限り避けるため、本薬投与前に、血清エストラジオール濃度や超音波検査等の必要な検査を行い投与の可否を慎重に判断する等のリスク管理が必要である。また、OHSS 発現時の対処や多胎妊娠の可能性を考慮し、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬投与により予測されるリスクや注意すべき症状について患者に十分な説明を行った上で、使用すべきであることを適切に注意喚起する必要がある。

7. (2) の検討及び要望効能・効果での承認を有する薬剤の添付文書の注意喚起を踏まえると、添付文書において、以下のような注意喚起をすることが妥当と検討会議は考える。

- 本薬は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本薬投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
- 調節卵巣刺激中及び本薬投与前は、超音波検査及び血清中エストラジオール測定等により卵巣の反応のモニタリングを行い、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には、本薬の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、少なくとも4日間は性交を控えるように指導すること。卵巣過剰刺激症候群は、妊娠によって、急速に重症化し、長期化することがあるため、本薬投与後は少なくとも2週間の経過観察を行うこと。
- 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性に対する本薬の投与の可否については、本薬が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。
- 本薬投与前に、超音波検査の結果から多胎妊娠が予想される場合には、治療の中止を考慮すること。

## 10. 備考

なし。

## 11. 参考文献一覧

- 1) 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2018. p322
- 2) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril 2020; 113: 305-22.
- 3) 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会／公益社団法人 日本産婦人科医会; 2020. p149, 156-7
- 4) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p202, 240-1, 286-7
- 5) 米国添付文書：Novarel（Ferring Pharmaceuticals Inc.）
- 6) 米国添付文書：Pregnyl（Organon USA Inc.）
- 7) 英国添付文書：CHORAPUR 5000 IU powder and solvent for solution for injection（Ferring Pharmaceuticals Ltd）
- 8) 独国添付文書：BREVACTID 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung（Ferring Arzneimittel）
- 9) 独国添付文書：Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung（MSD）
- 10) 仏国添付文書：GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable（ORGANON FRANCE）

- 11) 加国添付文書 : PREGNYL 10,000 units/vial (Merck Canada Inc.)
- 12) 加国添付文書 : Chorionic Gonadotropin for Injection, USP 10,000 USP Units (Fresenius Kabi Canada Ltd.)
- 13) 豪州添付文書 : PREGNYL Powder for Injection (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited)
- 14) Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive. Endocrinology and Infertility. Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion. *Fertil Steril* 2020; 113: 66-70.
- 15) Huirne JA, et al. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs* 2004; 64: 297-322.
- 16) Burgues S, et al. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod* 2001; 16: 2525-32.
- 17) Aydin Y, et al. A randomized study of simultaneous hCG administration with intrauterine insemination in stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 444-8.
- 18) Rahman SM, et al. Timing of intrauterine insemination: an attempt to unravel the enigma. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1023-7.
- 19) Zreik TG, et al. Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil Steril* 1999; 71: 1070-4.
- 20) Casadei L, et al. Homologous intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles: a comparison among three different regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129: 155-61.
- 21) Rahman SM, et al. A randomized controlled trial comparing the effectiveness of single vs. double intrauterine insemination in unexplained infertility. *Fertil Steril* 2010; 94: 2913-5.
- 22) Liu W, et al. Comparing the pregnancy rates of one vs. two intrauterine inseminations (IUIs) in male factor and idiopathic infertility. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23: 75-9.
- 23) Ragni G, et al. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999; 72: 619-22.
- 24) The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 265-77.
- 25) Ragni G, et al. Timing of intrauterine insemination: where are we? *Fertil Steril* 2004; 82: 25-6.
- 26) Cantineau AE, et al. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003854.
- 27) International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group. Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of

- recombinant human chorionic gonadotropin (r-hCG) and urinary hCG. *Fertil Steril* 2001; 75: 1111-8.
- 28) Thomas S, et al. Effectiveness of spontaneous ovulation as monitored by urinary luteinizing hormone versus induced ovulation by administration of human chorionic gonadotrophin in couples undergoing gonadotrophin-stimulated intrauterine insemination: a randomised controlled trial. *BJOG* 2019; 126: 58-65.
  - 29) Kyrou D, et al. Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 278-83.
  - 30) Sills ES, et al. Periovulatory serum human chorionic gonadotrophin (hCG) concentrations following subcutaneous and intramuscular nonrecombinant hCG use during ovulation induction: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*. 2001; 76: 397-9.
  - 31) Mannaerts BM, et al. A randomized three-way cross-over study in healthy pituitary-suppressed women to compare the bioavailability of human chorionic gonadotrophin (Pregnyl) after intramuscular and subcutaneous administration. *Hum Reprod* 1998; 13: 1461-4.
  - 32) Santbrink EJ, et al. Urinary Follicle-Stimulating Hormone for Normogonadotropic Clomiphene-Resistant Anovulatory Infertility: Prospective, Randomized Comparison between Low Dose Step-Up and Step-Down Dose Regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 3597-602.
  - 33) Carone D, et al. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35: 996-1002.
  - 34) Atay V, et al. Comparison of Letrozole and Clomiphene Citrate in Women with Polycystic Ovaries Undergoing Ovarian Stimulation. *J Int Med Res*. 2006; 34: 73-4.
  - 35) Mahboubeh F, et al. Comparing the Effectiveness of Doing Intrauterine Insemination 36 and 42 Hours After Human Chorionic Gonadotropin (HCG) Injection on Pregnancy Rate:A Randomized Clinical Trial. *J Family Reprod Health*. 2020; 14: 173-9.
  - 36) Mohamad EG, et al. The effects of timing of intrauterine insemination in relation to ovulation and the number of inseminations on cycle pregnancy rate in common infertility etiologies. *Hum Reprod*.2011; 26: 576-83.
  - 37) Ikenaga H, et al. Phase III trial comparing the efficacy and safety of recombinant- or urine-derived human chorionic gonadotropin for ovulation triggering in Japanese women diagnosed with anovulation or oligo-ovulation and undergoing ovulation induction with follitropin-alfa. *Reprod Med Biol*. 2016; 16: 45-51.
  - 38) 竹田省、他. SJ-hCG 皮下投与法による不妊症排卵誘発治療成績の検討—筋肉内投与法との比較—. *産科と婦人科* 1992; 59: 1274-7.
  - 39) 長坂恒樹、他. 各種排卵障害患者に対する SJ-hCG 皮下投与法の検討. *薬理と治療* 1992;



- 20: 419-24.
- 40) George K, et al. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD006900.
  - 41) Cantineau AE, et al. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD006942.
  - 42) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p1190
  - 43) 図説よくわかる臨床不妊症学 一般不妊治療編 第2版. 中外医学社; 2012. p150-2
  - 44) Taketani Y, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin alfa) versus purified urinary follicle-stimulating hormone in a low-dose step-up regimen to induce ovulation in Japanese women with anti-estrogen-ineffective oligo- or anovulatory infertility: results of a single-blind Phase III study. *Reprod Med Biol* 2010; 9: 99-106.
  - 45) 岩佐剛、他. 当院不妊外来における配偶者間人工授精臨床成績の検討. *日本受精着床学会雑誌* 1992; 9: 40-2.
  - 46) 安藤一道. 機能性不妊に対するゴナドトロピン療法の有用性と限界. *産婦人科の実際* 2002; 51: 147-152.
  - 47) 御木多美登、他. 自然周期もしくは低卵巣刺激周期の AIH 施行症例における hCG 製剤と GnRHa 点鼻薬による卵成熟誘発の比較. *日産婦東京会誌* 2010; 59: 159-162.
  - 48) 大場緑、他. 36 時間前卵成熟誘起は配偶者間人工授精 (AIH) の妊娠成績を向上させる. *日本受精着床学会雑誌* 2018; 35: 225-8.
  - 49) 前田優磨、他. 遺伝子組換え型 hCG は尿由来 hCG に代わる有用な自己注射用デバイスとなりうるか? —アンケート調査をふまえた有用性の検討—. *日本受精着床学会雑誌* 2020; 37: 183-8.
  - 50) 齊藤英和、他. 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会. *日本産科婦人科学会雑誌*. 2011; 63: 1294-301.
  - 51) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) .<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1r01-r03.pdf> (最終確認日: 2021 年 11 月)
  - 52) Shaltout A, et al. Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? *Middle East Fertility Society Journal* 2006; 11: 99-103.